

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

REEDFAX®
THE PATENT CONNECTION A member of the Reed Elsevier plc group

REEDFAX Document Delivery System
275 Gibraltar Road • Horsham, PA 19044 • USA
Voice 1.800.422.1337 or 1.215.441.4768
FAX 1.800.421.5585 or 1.215.441.5463

Our services include:

- U.S. Patents from #1 to current ie
- Design and P~~l~~ ts

•

•

•

•

•

•

•

TO REPORT TROUBLE WITH THIS TRANSMISSION
CALL 1.800.422.1337. ONCE CONNECTED, IMMEDIA

Josephine Young

TO: ~~Sherry Knowles~~

FAX Number: 4045725145

Foreign Patent
Company Number: 6297
Account Number: 629749
Client Reference: 04674.105060

Date: 3/28/2001

Control Number: 30250

Patent Number: JP 8-92269

Pages: 5

REEDFAX Code: FP-Fax-High-Lib!+
Request Number: 1

Order Number: 289326

Retrieved by: _____

Assembled by: _____

Shipped by: Betty B**CHARGES FOR THIS PATENT:**

Basic Charge:	\$ 16.15
Extra Pages:	\$ 0.00
Special Serv:	\$ 2.85
Surcharge:	\$ 0.00

Total:	\$ 19.00
--------	----------

Discount D5

Charges listed are for **informational purposes only**
and do not include applicable tax, other adjustments
or shipping charges.

**** < THIS IS NOT A BILL > ****

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92269

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) IntCl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 17/02		9155-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平3-160025

(22) 出願日 平成3年(1991)6月3日

(71) 出願人 390003001

川研ファインケミカル株式会社
東京都中央区日本橋堀留町2丁目3番3号

(72) 発明者 泉 多恵子

山形県米沢市東2丁目7番139号山形大学
職員宿舎414

(72) 発明者 笠原 晃

埼玉県川越市旭町1丁目24番12号旭ハニー
ハイツ103

(54) 【発明の名称】 光学活性 [3] (1, 1') フェロセノファン類の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 有機金属錯体触媒の修飾剤として有用な光学活性 [3] (1, 1') フェロセノファン類を簡便な方法で製造する。

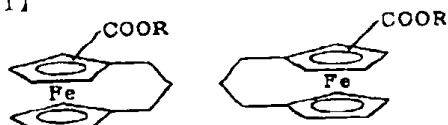
【構成】 従来、[3] (1, 1') フェロセノファン類は、ラセミ体の光学分割という煩雑な方法によって製造されてきたが、本発明によれば、ラセミ体の [3]

(1, 1') フェロセノファンのエステル体をリパーゼまたはエステラーゼによる不斉加水分解反応により光学活性 [3] (1, 1') フェロセノファンのカルボキシ体と還元残としての光学活性 [3] (1, 1') フェロセノファンのエステル体とを同時に得ることができる。

特開平8-92269

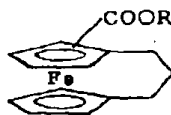
1

【化1】



(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【化3】



(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【0001】

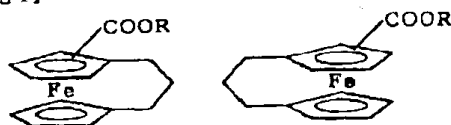
[0002]

40

【0003】

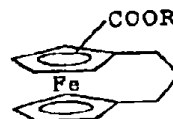
【0004】

20 【化4】



(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【化6】



(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【0005】本発明で製造できる〔3〕（1，1'）フェロセノファン類を具体的に例示すれば、（+）-5-カルボキシ〔3〕（1，1'）フェロセノファン、（-）-5-アルコキシカルボニル〔3〕（1，1'）フェロセノファン、（-）-5-カルボキシ〔3〕（1，1'）フェロセノファン、（+）-5-アルコキシカルボニル〔3〕（1，1'）フェロセノファン、

(3)

特開平8-92269

3

ファン、(-)-6-アルコキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファン、(-)-6-カルボキシ [3] (1, 1') フェロセノファン、(+)-6-アルコキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファンなどが挙げられる。

【0006】本発明の出発原料となる一般式(1)のラセミ体の5-または6-アルコキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファン類は、既に公知の方法で製造できる。(H. Palk, O. Hofer, K. Schoegl, Monatsch. Chem., 100, 624 (1969).) すなわち、[3] (1, 1') フェロセノファンにフリーデルクラフツ反応でN, N-ジフェニルカルバミルクロライドを反応させて、5-および6-カルボキシ [3] (1, 1') フェロセノファンとし、更にエステル化を行い5-および6-アルコキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファンとする。

【0007】本発明で使用されるリパーゼは、市販のリパーゼPS、豚膵臓リパーゼ、キャンディダ・シリンドラッセのリパーゼMY、リパーゼM10、リパーゼOF、リパーゼP679、セルラーゼなどのいずれでも使用可能であり、リボザイムのような高分子に固定した固定化リパーゼも使用できる。

【0008】また、動物、植物エステラーゼを用いることもでき、これらの具体的エステラーゼとしては、ステアブシン、パンクレアチン、豚膵臓エステラーゼ、小麦の麦芽エステラーゼ、が挙げられる。

【0009】不斉加水分解反応は、原料のエステル類(1)と上記酵素もしくは微生物の混合物を、通常緩衝液中で激しく攪拌することによって行われる。緩衝液としては、通常用いられるリン酸ナトリウム、リン酸カリウムのごとき無機塩の緩衝液、または酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムのごとき有機塩の緩衝液などが用いられ、そのpHは、好アルカリ性菌の培養液やアルカリ性エステラーゼではpH8~11、好アルカリ性でないエステラーゼではpH5~8が好ましい。濃度は通常0.05~2モル、好ましくは0.05~0.5モルの範囲である。反応温度は、通常10~60℃であり、反応時間は一般的には10~70時間であるが、これに限定されることはない。

【0010】このようなエステルの加水分解反応により、原料のラセミ体のエステル(1)の光学活性体のいずれか一方が加水分解されて光学活性なカルボン酸(11)が加水分解生成物として生成し、一方原料化合物のうちの他方の光学活性体であるエステル(111)が加水分解残としてそのまま残存することになり、結局、加水分解生成物および加水分解残としての上記二種の光学活性な化合物が同時に得られる。加水分解残としてのエ

4

ステル(111)をアルカリによる加水分解を行うと、先に得られた加水分解生成物である光学活性なカルボン酸(11)とは立体配置が反対な光学活性カルボン酸を容易に得ることができる。なお、この不斉加水分解反応の際、緩衝液に加えてトルエン、クロロホルム、メチルイソブチルケトン、ジクロロメタンなどの反応に不活性な有機溶媒を使用することもでき、これらを使用することにより不斉加水分解を有利に行うことができる。

【0011】このような不斉加水分解反応の終了後、反応液をトルエン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、エチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒により抽出処理し、有機層から溶媒を留去した後、濾液残さをカラムクロマトグラフィーで処理するなどの方法により、光学活性なカルボン酸類とエステル類とに分離することができる。

【0012】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【実施例】

6-メトキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファンの不斉加水分解

原料の6-メトキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファン81.6mgを、リン酸バッファー(pH 7.2)40ml、ヘキサン5ml、ポリビニルアルコール0.8g、および豚膵臓エステラーゼ200単位(0.03ml)と共に20℃にて4日間激しく攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルム300mlにて抽出した。有機層を飽和の炭酸水素ナトリウムで水溶液で洗い、有機層と水層に分離した。水層を希塩酸で中和した後、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を減圧下に濃縮し、残さをベンゼン-ヘキサンより再結晶して(+)-(4S, 6R)-6-カルボキシ [3] (1, 1') フェロセノファン[m.p. 172~176℃, $[\alpha]_D^{20} +107^\circ$ (c 0.1 in EtOH) (文献値 $[\alpha]_D^{20} +155^\circ$), e.e. 69%, 収率28%]を得た。更に水層を分離した有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を減圧下に濃縮、残さをクロロホルム-酢酸エチル(10:1)混合溶液を溶離液としてカラムクロマトグラフ法により精製して(+)-(4R, 6S)-6-メトキシカルボニル [3] (1, 1') フェロセノファン[m.p. 52~57℃, $[\alpha]_D^{20} -284^\circ$ (c 0.11 in EtOH), 収率22%]を得た。

【発明の効果】本発明によれば、有機金属錯体触媒の修飾剤として期待される光学活性 [3] (1, 1') フェロセノファン類を簡便な方法により製造することができる。

(4)

特開平8-92269

【手続補正書】

【提出日】平成7年9月19日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】 下記一般式(I)で表されるラセミ体の5-および6-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン類をエステラーゼまたはリパーゼの存在下に加水分解することを特徴とする光学活性[3](1, 1')フェロセノファン類(II)および(III)の製造方法。

【化1】

(I)

(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【化2】

(II)

【化3】

(III)

(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、一般式(II)および(III)で示される光学活性な[3](1, 1')フェロセノファン類の製造方法に関するものである。光学活性フェロセン類は、不斉還元金属錯体触媒の修飾に用いられていること知られている。(T. Hayashi, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 1138(1980).)光学活性[3](1, 1')フェロセノファン類においても有機金属錯体触媒の修飾剤としての同様な利用分野が考えられる。

【0002】

【従来の技術】光学活性[3](1, 1')フェロセノファン類として知られているのは、5-および6-ヒドロキシメチル体、5-および6-カルボキシ体、5-および6-ホルミル体などであるが、これらのものはいずれもラセミ体の光学分割により製造された光学活性5-および6-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファンを原料として化学的に合成されたもので、(H. Falk, O. Hofer, K. Schoegl, Monatsch. Chem., 100, 624(1969).)リパーゼ、エステラーゼなどによる発酵法による製造方法はまだ知られていない。

【発明が解決しようとする課題】従来の光学活性[3]

(1, 1')フェロセノファン類の製造方法は、ラセミ体の光学分割という煩雑な方法によって製造されてきたが、本発明は5-および6-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファンのリパーゼまたはエステラーゼによる不斉加水分解反応による、簡便な方法での光学活性な5-および6-[3](1, 1')フェロセノファン類の製造方法を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式(I)で示される化合物をエステラーゼまたはリパーゼの存在下加水分解することを特徴とする光学活性カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファン類(II)および光学活性アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン類(III)の製造方法である。

【化4】

(I)

(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【化5】

(II)

【化6】

(III)

(式中、Rは炭素数1ないし24のアルキル基を表す。)

【0005】本発明で製造できる[3](1, 1')フェロセノファン類を具体的に例示すれば、(+)-5-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファン、(-)-5-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン、(-)-5-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファン、(+)-5-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン、(+)-6-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファン、(-)-6-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン、(-)-6-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファン、(+)-6-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファンなどが挙げられる。

【0006】本発明の出発原料となる一般式(I)のラセミ体の5-または6-アルコキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン類は、既に公知の方法で製造できる。(H. Falk, O. Hofer, K. Schoegl, Monatsch. Chem., 100, 624(1969).)すなわち、[3](1, 1')フェロセノファンにフリーデルクラフツ反応でN, N-ジフェニルカルバミルクロライドを反応させて、5-および6-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファンとし、更にエステル化を行い5-および6-

(5)

特開平8-92269

ファンとする。

【0007】本発明で使用されるリパーゼは、市販のリパーゼPS、豚膵臓リパーゼ、キャンディダ・シリンドラッセのリパーゼMY、リパーゼM10、リパーゼOF、リパーゼP679、セルラーゼなどのいずれでも使用可能であり、リボザイムのような高分子に固定した固定化リパーゼも使用できる。

【0008】また、動物、植物、エステラーゼを用いることもでき、これらの具体的エステラーゼとしては、ステアプシン、パンクレアチン、豚膵臓エステラーゼ、小麦の麦芽エステラーゼ、が挙げられる。

【0009】不斉加水分解反応は、原料のエステル類(I)と上記酵素若しくは微生物の混合物を、通常緩衝液中で激しく攪拌することによって行われる。緩衝液としては、通常用いられるリン酸ナトリウム、リン酸カリウムのごとき無機酸塩の緩衝液、または酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムのごとき有機酸塩の緩衝液などが用いられ、そのpHは、好アルカリ性菌の培養液やアルカリ性エステラーゼではpH8~11、好アルカリ性でないエステラーゼではpH5~8が好ましい。濃度は通常0.05~2モル濃度、好ましくは0.05~0.5モル濃度の範囲である。反応温度は、通常10~60℃であり、反応時間は一般的には10~70時間であるが、これに限定されることはない。

【0010】このようなエステルの加水分解反応により、原料のラセミ体のエステル(I)の光学活性体のいずれか一方が加水分解されて光学活性なカルボン酸(II)が加水分解生成物として生成し、一方原料化合物のうちの他方の光学活性体であるエステル(III)が加水分解残としてそのまま残存することになり、結局、加水分解生成物および加水分解残としての上記二種の光学活性な化合物が同時に得られる。加水分解残としてのエステル(III)をアルカリによる加水分解を行うと、先に得られた加水分解生成物である光学活性なカルボン酸(II)とは立体配置が反対な光学活性カルボン酸を容易に得ることができる。なお、この不斉加水分解反応の際、緩衝液に加えてトルエン、クロロホルム、メチルイソブチルケトン、ジクロロメタンなどの反応に不活性な有機溶媒を使用することもでき、これらを使用するこ

とにより不斉加水分解を有利に行うことができる。

【0011】このような不斉加水分解反応の終了後、反応液をトルエン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、エチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒により抽出処理し、有機層から溶媒を留去した後、濾液残渣をカラムクロマトグラフィーで処理する方法により、光学活性なカルボン酸類とエステル類とに分離することができる。

【0012】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【実施例】

6-メトキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファンの不斉加水分解

原料の6-メトキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン81.6mgを、リン酸バッファー(pH7.2)40ml、ヘキサン5ml、ポリビニルアルコール0.8g、および豚膵臓エステラーゼ200単位(0.03ml)と共に20℃にて4日間激しく攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルム300mlにて抽出した。有機層を飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、有機層と水層に分離した。水層を希塩酸で中和した後、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を減圧かに濃縮し、残渣をベンゼン-ヘキサンより再結晶して(+)-(4S, 6R)-6-カルボキシ[3](1, 1')フェロセノファン{mp 172~176℃, $[\alpha]_D^{20} +107^\circ$ (c 0.1 in EtOH) (文献値 $[\alpha]_D^{20} +155^\circ$), ee 69%, 収率28%}を得た。更に水層と分離した有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後溶媒を減圧下に濃縮、残渣をクロロホルム-酢酸エチル(10:1)混合溶媒を溶解液としてカラムクロマトグラフ法により精製して(+)-(4R, 6S)-6-メトキシカルボニル[3](1, 1')フェロセノファン{mp 52~57℃, $[\alpha]_D^{20} -284^\circ$ (c 0.11 in EtOH)、収率22%}を得た。

【発明の効果】本発明によれば、有機金属錯体触媒の修飾剤として期待される光学活性[3](1, 1')フェロセノファン類を簡便な方法により製造することができる。